

2-P-1

前癌病変における薬物代謝酵素(NQO1)の遺伝的多型解析について

布引 治
植田政嗣

DT ジアホラーゼ NQO1 (NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1) は一般的にキノン類を還元、ヒドロキノンに変換することによって解毒し、生体防御に働くと考えられ、発癌物質など生体内異物侵入を防御するうえで重要な役割を担っている。NQO1 遺伝子変異 NQO1 SNP C609T の欠損が存在する場合は p53 の働きが不安定となり、前癌病変から癌へ進行しやすくなると考えられる。このことから NQO1 SNP C609T の欠損について前癌病変を中心に遺伝子解析を行い発症リスクの検討を行った。方法は Human papiloma virus (HPV)感染が確定している子宮頸部細胞から抽出された DNA 材料を用い SNP 解析を行った。軽度異形成から高度異形成、上皮内癌までそれぞれ存在した HPV について HPV genotype ごとの遺伝子変異を解析、遺伝子多型解析結果と病変との相関について real-time PCR 法で評価した。結果として High-risk HPV(-)の Normal/LSIL は $p=0.275$ 、LSIL/HSIL は $p=0.550$ 、Normal/HSIL は $p=0.215$ であった。High-risk HPV(+)の Normal/LSIL は $p=0.322$ 、LSIL/HSIL は $p=0.024$ 、Normal/HSIL は $p=0.482$ であった。High-risk HPV(+)の LSIL と HSIL の間には有意差が認められた。今回の研究で NQO1C609T が CT または TT である場合、High-risk HPV に感染した LSIL と HSIL 患者の間では有意差が認められたため、NQO1 の遺伝子変異・欠損は癌化に関連していると考えられた。

2-P-2

FGA、FGB、FGG の相互作用によるフィブリノゲン合成・分泌への影響

澤村 暢
坂本秀生 前川真人

血液凝固因子の一つであるフィブリノゲンは分子量約 340,000 の糖タンパク質であり、A α 、B β 、 γ の 3 種類のポリペプチド鎖がジスルフィド結合している。

フィブリノゲンは他の凝固因子とは違い 3 本のポリペプチド鎖が結合して 1 つのタンパクとして機能する特異な性状からその合成・分泌の過程は複雑になっている。共同研究先である浜松医科大学で診断された無フィブリノゲン血症は A α 鎖に 1238bp の欠失があり、B β 鎖、 γ 鎖が正常でも血中に分泌されていない。

これまでの研究で FGA が欠損するとフィブリノゲンが細胞外へ分泌されない事を明らかにしてきた。今回の研究では RNAi を用い FGA をノックダウンさせた場合に、他の FGB, FGG にどのような影響を与えるかについて研究を行った。FGA をノックダウンさせるとその mRNA の発現量は大きく低下したが、FGB, FGG の mRNA 発現量は低下したものの有意差は見られなかった。しかし、FGG をノックダウンさせるとそれに伴って FGA の mRNA 発現量が有意に低下した。

これらの結果から、FGG の mRNA 発現を抑制することで、FGA の mRNA 発現量も連動して抑制していることが示唆された。つまり、FGB はコンスタントに発現しており、FGG の発現量に応じて FGA が発現し、フィブリノゲンの分泌をコントロールしているのではないかと考えられた。